芪术化积方治疗肝细胞癌癌前病变患者的随机对照研究

宁麟，孙建光. 芪术化积方治疗肝细胞癌癌前病变患者的随机对照研究［J］. 中国全科医学，2022. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0859

宁麟 ，孙建光*

基金项目：齐鲁医派中医学术流派传承项目：齐鲁王氏中医肝病学术流派传承工作室（项目编号：2022-93）

250014 山东省济南市，山东中医药大学第一临床医学院
*通信作者：孙建光，教授，博士生导师；E-mail：15275319001@163.com

【摘要】 **目的** 观察芪术化积方治疗肝细胞癌癌前病变（肝郁脾虚、痰瘀互结证）的临床疗效及安全性。**方法** 将符合纳入标准的 64 例患者随机分为观察组 34 例和对照组 30 例，对照组予以病因治疗、保肝治疗等常规治疗；观察组予以常规治疗联合芪术化积方治疗。疗程为 48 周，停药后随访 48 周，观察两组患者在治疗前后的症状体征、肝功能、肿瘤标志物指标、病灶结节长径等的变化情况，并观察两组患者治疗周期及随访周期中肝癌的发生率及并发症的发生情况。**结果** 与治疗前比较，两组中医证候积分，肝功能情况：谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）、总胆红素（TBIL）、谷氨酰转肽酶（GGT）值，甲胎蛋白异质体（AFP-L3）比率均低于治疗前（P＜0.05）。观察组治疗后 AFP-L3 比率及异常凝血酶原（DCP）水亦低于治疗前，病灶长径较治疗前缩小（P＜0.01）。组间比较，观察组中医证候积分、AST、碱性磷酸酶（ALP）值低于对照组，血清白蛋白（ALB）值高于对照组（P＜0.05）。治疗周期结束后观察组病灶总改善率 35.29%，总稳定率 50%，优于对照组（20%，43.33%）；随访周期结束后观察组肝癌发生率（8.82%）低于对照组（16.67%）；且并发症发生率（8.82%）亦低于对照组（30%）（P＜0.05）。整个研究周期中观察组 2 人出现轻度不良反应，对照组 3 人出现轻度不良反应，两组均未出现安全性指标异常。**结论** 芪术化积方治疗肝细胞癌癌前病变（肝郁脾虚、痰瘀互结证），在改善中医证候、改善肝功能、缩小病灶结节、降低远期肝癌发生率及减少肝硬化并发症等方面有较好的临床疗效及安全性。

【关键词】 芪术化积方；肝细胞癌癌前病变；肝郁脾虚、痰瘀互结证；临床观察

Randomized Controlled Study of Qizhuhuaji Formula in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Precancerous Lesions

NING Lin，SUN Jianguang*
The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan250014, China
**Corresponding author：SUN Jianguang，Professor,Doctoral supervisor；E-mail：15275319001@163.com*

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of Qizhuhuaji formula in the treatment of precancerous lesions of hepatocellular carcinoma (liver depression and spleen

deficiency, phlegm and blood stasis syndrome). **Methods** Sixty-four patients who met the inclusion criteria were randomly divided into 34 patients in the observation group and 30 patients in the control group, and the control group was treated with conventional treatment such as etiology treatment and liver protection treatment; the observation group was treated with conventional treatment combined with Qizhuhuaji formula. The treatment course was 48 weeks, and the patients in both groups were followed up for 48 weeks after stopping the treatment. The changes of symptoms and signs, liver function, tumor marker index and nodule length and diameter of lesions were observed before and after the treatment, and the incidence of liver cancer and complications in the treatment cycle and follow-up cycle of both groups were also observed. **Results** Compared with before treatment, the TCM syndrome integral, liver function (ALT, AST, TBIL, GGT value) and AFP-L3 ratio of the two groups were lower than before treatment ($P < 0.05$). The AFP-L3 ratio and DCP level in the observation group after treatment were also lower than those before treatment, and the length and diameter of the focus were smaller than those before treatment ($P < 0.01$). Compared with the control group, the TCM syndrome integral, AST and ALP values in the observation group were lower than those in the control group, and ALB values were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After the end of the treatment cycle, the total improvement rate of the focus in the observation group was 35.29%, and the total stability rate was 50%, which was better than that in the control group (20%, 43.33%); After the end of the follow-up period, the incidence of hepatocellular carcinoma in the observation group (8.82%) was lower than that in the control group (16.67%); And the complication rate (8.82%) was lower than that of the control group (30%) ($P < 0.05$). In the whole study cycle, 2 people in the observation group had mild adverse reactions, and 3 people in the control group had mild adverse reactions. Neither of the two groups had abnormal safety indicators. **Conclusion** Qizhu Huaji formula has good clinical efficacy and safety in treating precancerous lesions of hepatocellular carcinoma (liver depression, spleen deficiency, phlegm and blood stasis syndrome), improving TCM syndromes, improving liver function, narrowing focus nodules, reducing long-term incidence of hepatocellular carcinoma and reducing complications of liver cirrhosis.

【Keywords】 Qizhu Huaji Formula; Precancerous Lesions of Hepatocellular Carcinoma; Liver Depression and Spleen Deficiency, Phlegm and Blood Stasis Syndrome; Clinical Observation

肝细胞癌（Hepatic Cellular Cancer, HCC）是目前我国第 4 位常见恶性肿瘤及第 2 位肿瘤致死病因，5 年总生存率低于 15%，我国每年约有近 40 万人死于肝癌，约占全世界肝癌死亡人数的 51%，肝癌高发趋势十分严峻[1]。对于 HCC 的诊治，目前仍存在诊出较晚、病情进展迅速，治疗效果欠佳以及复发率较高等问题，因此 HCC 的防治关口前移已受到广泛重视及认可，在癌前病变阶段进行早期诊断与及时干预是阻断慢性肝病发展为肝癌，降低肝癌发生率的重要环节。

癌前病变发生在从慢性肝病向肝癌的恶性转化过程中，其中高度异型增生结节 24 个月内恶性转化的风险为 30%-40%[2]。目前西医对 HCC 癌前病变的认识日渐深入，诊断方法包括病

理学、影像学、血清学等多种方式，治疗以随访监测为主，必要时行局部消融或手术切除[3]，但如何选择外科治疗介入时机，是否存在过度治疗等问题仍缺乏大量样本的前瞻性临床研究。中医学立足"治未病"思想，以扶正祛邪、攻补兼施为基本原则，整体治疗，灵活处方，具有不可替代的优越性，现有的文献报道表明，单味中药提取物、中药复方以及针灸在本病的治疗中都有不错的疗效。本课题组在多年临床实践中发现"肝郁脾虚、痰瘀互结"为本病的重要病机，"疏肝健脾、化瘀解毒"为有效治法，在前期研究基础上，结合临床实践经验，不断优化处方，创制芪术化积方治疗 HCC 癌前病变，已取得较好疗效。本课题采用随机对照临床试验研究法，观察芪术化积方治疗 HCC 癌前病变在改善症状、缩小病灶、降低远期肝癌发生率及减少肝硬化并发症等方面的疗效及安全性，以期为中医药治疗肝癌癌前病变提供理论基础和实践依据。

1. 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准

西医诊断标准参照《肝细胞癌癌前病变的诊断和治疗多学科专家共识（2020 版）》[4]拟订：发生在慢性乙型病毒性肝炎或（及）其他肝病的背景下，符合本病病理诊断或在缺少病理诊断的情况下同时符合影像学诊断及血清学诊断者。

（1）影像学诊断：影像学诊断为再生结节（Regenerative nodules, RN）、低度异型增生结节（Low-grade dysplastic nodules, LGDN）及高度异型增生结节（High-grade dysplastic nodules, HGDN）。

注：本研究所纳入病例均为强化 CT 或强化 MRI 检查下的确诊病例，必要时行肝脏特异性对比剂钆塞酸二钠增强 MRI 检查（EOB-MRI）。

（2）血清学诊断：①甲胎蛋白（Alpha-fetoprotein, AFP）尤其是 AFP-L3 异常轻度升高；②异常凝血酶原（Des-γ-carboxy-prothrombin, DCP）升高；③Glypican-3(GPC-3)异常升高；④骨桥蛋白（Osteopontin, OPN）异常升高。

注：血清学诊断本病常需多项联合检测。本研究主要观察 AFP、AFP-L3、DCP 三项肿瘤标志物。

（3）病理学诊断：显微镜下发现的肝异型增生灶（Dysplastic foci, DF)和异型增生结节(Dysplastic nodules, DN)。

1.1.2 中医辨证标准

参照《原发性肝癌诊疗规范（2019）年版》并结合《中医诊断学》教材，拟定肝郁脾虚、痰瘀互结证的诊断标准如下：

主症：①右胁不适或胀痛；②倦怠乏力。

次症：①脘痞纳呆；②四肢困重；③大便不实；④下肢浮肿；⑤胁下积块；⑥面色萎黄或晦暗。

舌脉：舌质暗淡或有齿痕，苔薄白或白腻；脉沉弦或涩。

证型确诊：具备主症 2 项、次证 2 项，参考舌脉象即可诊断。

1.2 纳入标准

（1）符合本病西医诊断标准；（2）影像学诊断为再生结节（RN）或低度异型增生结节

（LGDN）者；（3）影像学诊断为高度异型增生结节（HGDN），不接受局部消融或手术切除者；（4）符合慢性 HBV 感染，抗病毒治疗后完全应答者；（5）符合中医肝郁脾虚、痰瘀互结证辨证标准者；（6）入组前未使用其他治疗本病药物者；（7）知情同意，并自愿参加本项调查且可配合完成相应调查者。

1.3 排除标准

（1）不符合纳入标准者；（2）合并心、脑、肾、肺、血液等原发疾病及精神病患者；（3）已确诊肝癌者，或影像学诊断为高度异型增生结节（HGDN），愿意接受局部消融或手术切除者；（4）重症肝炎及肝硬化失代偿者；（5）妊娠、哺乳期妇女；（6）研究期间自行服用其他药物治疗本病者；（7）依从性差，不愿意接受调查或调查不合作者；（8）有类似中药成分过敏史者。

1.4 终止标准

对于治疗及随访周期中进展为 HCC 的病例，临床或病理确诊为 HCC 则研究终止；对于提前退出研究者，以其退出研究前的最后一次随访日期为研究终止日期。

2. 研究方法

2.1 研究对象及一般资料

本研究纳入病例来源于山东中医药大学附属医院、威海市中医院、泰安市中医院肝病科门诊，初诊于 2019 年 10 月至 2020 年 3 月，符合入选标准的患者，共 67 例，均有慢性乙型病毒性肝炎背景。67 例患者随机分为观察组 36 例和对照组 31 例，研究过程中观察组 2 例失访，对照组 1 例因罹患其他重大疾病脱落，最终完成研究 64 例，计观察组 34 例，对照组 30 例。其中男性 49 例，女性 15 例，52 例为乙肝后肝硬化患者，两组患者性别、年龄、肝硬化史、肝癌家族史、饮酒史等一般资料无统计学差异。

2.2 治疗方法

对照组：抗病毒治疗：口服恩替卡韦胶囊（福建广生堂药业股份有限公司），一日 1 次，一次 1 粒（0.5mg），餐前或餐后至少 2 小时服用。抗炎保肝治疗：伴有血清肝酶指标异常的患者，给予口服水飞蓟宾葡甲胺片（江苏中兴药业有限公司），一日 3 次，一次 3 片（150mg）；天晴甘平（正大天晴药业股份公司），一日 3 次，一次 3 粒（150mg）。

观察组：在对照组常规治疗的基础上联合中药复方——芪术化积方治疗：生黄芪 60g 白术 20g 茯苓 20g 炒山药 30g 炒薏苡仁 30g 香附 15g 郁金 15g 浙贝 9g 牡蛎 20g 马鞭草 20g 鳖甲 20g（先煎） 鸡内金 20g 当归 12g 莪术 12g 全蝎 9g 蜈蚣 3 条 重楼 9g 白花蛇舌草 30g 炙甘草 6g。鳖甲先煎 30 分钟后，再将其他药物倾入同煎，所有药物水煎两次，共兑至 400ml，早晚餐后 30 分钟温服。

两组患者每三个月复查强化 CT、MRI 或 EOB-MRI 以及血清肿瘤标志物、肝功等。疗程为 48 周，治疗周期满 48 周后，继续抗病毒治疗，并进行随访，每 12 周随访一次并记录患者病情变化情况，随访截止时间为发生肝癌或随访至 48 周。

2.3 观察指标

2.3.1 疗效指标：

（1）中医证候改善指标—中医证候积分：采集中医四诊资料，按照中医证候分级量化计分统计。（2）肝功能指标：主要观察谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）、总胆红素

（TBIL）、白蛋白（ALB）、谷氨酰转肽酶（GGT）、碱性磷酸酶（ALP）六项指标。（3）肿瘤标志物指标：分别记录治疗前后两组患者特异性肿瘤标志物，包括：AFP、AFP-L3、DCP。（4）影像学指标：分别记录治疗前后两组患者增强 CT、MRI 或 EOB-MRI 结果。

以上指标每三个月复查一次，至少于治疗前后以及末次随访各记录 1 次。分别记录两组患者肝细胞癌发生率以及并发症发生情况。

2.3.2 安全性指标

血常规、尿常规、大便常规+潜血、12 导联心电图、肾功能、体格检查等，两组患者至少于治疗前后各检查并记录一次。除此之外，观察治疗全程中不良事件类型、程度、发生频率等。

2.4 疗效评定及安全性评价标准

2.4.1 疗效评定标准

治疗前后病变结节大小变化参照世界卫生组织推荐的实体瘤的疗效评价标准（RECIST 1.1）[5]进行评价；中医证候疗效评定标准参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》相关内容来制定：

（1）中医证候疗效评定标准：痊愈：证候积分减少≥95%；显效：70%≤证候积分减少＜95%；有效：30%≤证候积分减少＜70%；无效：未达到有效标准者。

注：积分减少（%）=（疗前积分-疗后积分）/疗前积分×100%；总有效率(%)=[(痊愈+显效+有效)例数/总例数] ×100%。所有症状都分为无、轻、中、重四级，在主证分别记 0、2、4、6 分，在次症分别记 0、1、2、3 分。

（2）影像学疗效评定标准 /主要疗效评定指标：:痊愈:影像学显示所有病灶消失；缓解:影像学显示基线病灶最长径缩小≥30%;稳定:影像学显示基线病灶最长径有缩小,但未达到“缓解”，或保持不变；进展:影像学显示基线病灶长径增大，或出现新病灶。

注：改善率=[(痊愈数＋缓解数)/总例数]×100%，稳定率=（稳定数/总例数）×100%

2.4.2 安全性判定标准

一级：安全，无任何不良反应，安全指标无异常；

二级：相对安全，有轻度不良反应，安全性指标正常，无需处理可继续给药；

三级：有安全问题，中等程度不良反应，或安全性指标检查有轻度异常，做处理后继续给药；

四级：因不良反应而中止试验，或安全性指标检查明显异常。

2.5 统计学方法

本研究数据采用 SPSS25.0 进行统计学处理，计数资料用（n）表示，采用卡方检验或 Fisher 确切概率法，计量资料中符合正态分布的，采用 t 检验，用（x±s）表示，不符合正态分布的采用秩和检验，用 M(P25，P75)表示，等级资料采用秩和检验，以 P<0.05 判定具有统计学意义。

3. 结果

3.1 两组患者基线资料比较

观察组男性 26 例，女性 8 例，平均年龄 51.71±9.53 岁，28 例为乙肝后肝硬化患者，5 人有肝癌家族史，14 人有 10 年以上饮酒史；对照组男性 23 例，女性 7 例，平均年龄 46.60±11.46 岁，24 例为乙肝后肝硬化患者，3 人有肝癌家族史，13 人有 10 年以上饮酒史。两组

患者病灶类型及病灶性质见表 1、2，治疗前两组中医证候积分、肝功能情况、肿瘤标志物情况及病灶长径均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

表 1　两组治疗前病灶类型比较

Table1　Comparison of lesion types before treatment between the two groups

组别	例数	单发病灶（例）	多发病灶（例）	P 值
观察组	34	20	14	0.294
对照组	30	22	8	

表 2　两组治疗前病灶性质比较

Table2　Comparison of the nature of lesions before treatment between the two groups

组别	例数	RN（例）	LGDN（例）	HGDN（例）	P 值
观察组	34	5	21	8	0.976
对照组	30	5	18	7	

注：RN，再生结节；LGDN，低度异型增生结节；HGDN，高度异型增生结节

3.2 疗效评定结果

3.2.1 中医证候疗效评定

由表 3、4 可知，治疗周期结束后，两组证候积分均低于治疗前，而观察组症候积分低于对照组，中医证候改善有效率观察组（91.18%）高于对照组（63.33%），以上均有统计学差异（$P<0.05$）。表明两组治疗在改善患者临床症状方面均有效果，而观察组治疗方案更能改善患者中医临床证候。

表 3　两组治疗前后中医证候积分比较（$\bar{x}\pm s$）

Table3　Comparison of TCM evidence points before and after treatment between the two groups

组别	例数	治疗前积分	治疗后积分
观察组	34	11.47±4.65	4.15±4.46$^{\#\triangledown}$
对照组	30	9.5±3.38	7.23±5.84*

注：与治疗前相比，$^{\#}P<0.01$，$^{*}P<0.05$；治疗后与对照组相比，$^{\triangledown}P<0.05$

表 4　两组中医证候疗效比较

Table4　Comparison of the efficacy of Chinese medical evidence between the two groups

组别	例数	痊愈〔n(%)〕	显效〔n(%)〕	有效〔n(%)〕	无效〔n(%)〕	有效率（%）	P 值
观察组	34	7（20.6）	15（44.1）	9（26.5）	3（8.8）	91.18	0.014
对照组	30	4（13.3）	7（23.3）	8（26.7）	11（36.7）	63.33	

3.2.2 肝功能指标疗效评定

由表 5、6 可知，两组治疗后 ALT、AST、TBIL、GGT 值均低于治疗前，ALB 值高于治疗前，差异有统计学意义（$P<0.05$ 或 $P<0.01$），在降低 ALP 值方面，观察组治疗前后有明显统计学差异（$P<0.01$）。以上结果显示两组在降低患者血清 ALT、AST、TBIL、GGT 指标以及升高血清 ALB 水平方面均有效，观察组的治疗对于降低 ALP 水平亦有效。组间比

较，治疗后观察组 AST、ALP 值低于对照组，ALB 值高于对照组，均有统计学差异（$P<0.05$），以上显示芪术化积方在改善患者肝功能，具体表现于降低患者血清 AST、ALP 值，以及升高 ALB 值方面，疗效优于对照组。

表 5　两组治疗前后 ALT、AST、TBIL 比较〔$M(P_{25}, P_{75})$〕

Table5　Comparison of ALT, AST and TBIL between the two groups before and after treatment

组别		ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(Umol/L)
观察组	治疗前	32(23.75,45)	30.5(25,45.5)	18.45(15,27.35)
	治疗后	25.5(19,36.25)$^{\#\triangle}$	25(16.75,31)$^{\#\triangledown}$	15(13,23.25)$^{\#\triangle}$
对照组	治疗前	32.2(21.8,48.75)	31(26,58.325)	18.8(14.8,29.6)
	治疗后	29(21.25,43)$^{\#}$	31(23,39.25)$^{\#}$	17(13.75,23.575)$^{\#}$

注：与治疗前相比，$^{\#}P<0.01$；治疗后与对照组相比，$^{\triangledown}P<0.05$，$^{\triangle}P>0.05$

表 6　两组治疗前后 ALB、GGT、ALP 比较〔$M(P_{25}, P_{75})$〕

Table6　Comparison of ALB, GGT and ALP between the two groups before and after treatment

组别		ALB(g/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)
观察组	治疗前	38.75(32.85,43.55)	37(27,66.6)	70(57，90.25)
	治疗后	42.5(39.025,45)$^{\#\triangledown}$	36.5(24.75,48.75)$^{\#\triangle}$	55.5(43,81.25)$^{\#\triangledown}$
对照组	治疗前	37.2(33.35,42.025)	36(25.75,65.25)	83(62.5,107.5)
	治疗后	38.6(35.8,43.05)$^{\#}$	33.25(22.75,56.03)*	77.75(57,103.5)$^{\diamond}$

注：与治疗前相比，$^{\#}P<0.01$，$^{*}P<0.05$，$^{\diamond}P>0.05$；治疗后与对照组相比，$^{\triangledown}P<0.05$，$^{\triangle}P>0.05$

3.2.3 肿瘤标志物疗效评定

由表 7 可知，两组治疗后 AFP-L3 比率均低于治疗前，有显著统计学差异（$P<0.01$）；观察组 DCP 治疗后低于治疗前，有显著统计学差异（$P<0.01$），对照组治疗前后 DCP 值无统计学差异（$P>0.05$），两组治疗前后 AFP 水平均无统计学差异（$P>0.05$），以上结果提示芪术化积方在改善 AFP-L3、DCP 方面有一定的临床疗效。

表 7　两组治疗前后肿瘤标志物比较〔$M(P_{25}, P_{75})$〕

Table 7　Comparison of tumor markers between two groups before and after treatment M

组别		AFP(ng/ml)	AFP-L3(%)	DCP(mAU/ml)
观察组	治疗前	6.12(2.47,12.58)	8.05(4.35,12.23)	19.8(8.57,43.64)
	治疗后	5.5(3.0,10.0)$^{\diamond\triangle}$	6(2.25,8.2)$^{\#\triangle}$	19(7.6,34.5)$^{\#\triangle}$
对照组	治疗前	8.25(3.26,12.65)	8.6(3.52,14)	25.68(12.4,47.19)
	治疗后	8.46(2.9,11.89)$^{\diamond}$	7.35(4.5,11.175)$^{\#}$	26(13.5,42.375)$^{\diamond}$

注：与治疗前相比，$^{\#}P<0.01$，$^{\diamond}P>0.05$；治疗后与对照组相比，$^{\triangle}P>0.05$

3.2.4 影像学疗效评定结果

由表 8-10 可知，观察组治疗后病灶长径较治疗前缩小，有显著统计学差异（$P<0.01$），对照组治疗前后病灶长径无统计学差异（$P>0.05$），提示中药治疗可有效缩小病灶长径。在单发病灶与多发病灶长径的改善及稳定方面，治疗后观察组总改善率为 35.29%，总稳定率为 50%，对照组总改善率为 20%，总稳定率为 43.33%，两者比较观察组有一定的疗效优势，但无

统计学差异（$P>0.05$）。值得注意的是，观察组3例痊愈病例均为RN患者，一定程度上说明中医药对肝脏再生结节有较好治疗效果。

表8 两组治疗前后病灶长径比较（$\bar{x}\pm s$）

Table8 Comparison of lesion length before and after treatment between the two groups

组别	例数	治疗前长径（mm）	治疗后长径（mm）
观察组	34	11.56±5.97	9.76±6.56$^{\#\triangle}$
对照组	30	11.47±6.96	11.27±6.85$^{\diamond}$

注：与治疗前相比，$^{\#}P<0.01$，$^{\diamond}P>0.05$；治疗后与对照组相比，$^{\triangle}P>0.05$

表9 两组不同类型病灶长径疗效比较

Table9 Comparison of the efficacy of different types of lesion lengths in the two groups

组别	病灶类型	例数	痊愈	缓解	稳定	进展	改善率（痊愈+缓解）〔n(%)〕	稳定率〔n(%)〕
观察组	单发病灶	20	3	6	9	2	9（45.00）	9（45.00）
	多发病灶	14	0	3	8	3	3（21.43）	8（57.14）
对照组	单发病灶	22	0	5	10	7	5（22.73）	10（45.45）
	多发病灶	8	0	1	3	4	1（12.50）	3（37.50）

注：比较两组单发病灶改善率及稳定率，P值均>0.05；比较两组多发病灶改善率及稳定率，P值均>0.05

表10 两组病灶长径总疗效比较

Table 10 Comparison of the total efficacy of lesion length and diameter between the two groups

组别	例数	痊愈	缓解	稳定	进展	改善率（痊愈+缓解）〔n(%)〕	稳定率〔n(%)〕
观察组	34	3	9	17	5	12（35.29）	17（50.00）
对照组	30	0	6	13	11	6（20.00）	13（43.33）

注：比较两组总改善率及稳定率，P均>0.05

3.2.5 肝癌发生率比较

治疗周期中观察组无患者发生肝癌，对照组1例患者发生肝癌；48周随访周期中，观察组有3例进展为肝癌，肝癌发生率8.82%，对照组有4例进展为肝癌，肝癌发生率为16.67%，观察组肝癌发生率低于对照组，但两者无统计学差异（$P>0.05$）。观察组发生肝癌的3例患者均为40岁以上男性、乙肝后肝硬化患者，其中2例有肝癌家族史和10年以上饮酒史。对照组发生肝癌的5位患者中，1例为老年女性，4例为40岁以上男性，4例为乙肝后肝硬化患者，3例有肝癌家族史，4例有10年以上饮酒史，与目前研究发现的肝癌高危因素：男性、40岁以上、肝硬化病史、肝癌家族史、饮酒等相符合[6]。观察组发生肝癌的3例患者均为HGDN患者；对照组发生肝癌的5例患者中，4例为HGDN患者，1例为LGDN患者，与现有文献报道HGDN高癌变率的现状相吻合，HGDN患者应积极干预治疗，并提示LGDN也有一定癌变风险，应密切观察。

3.2.6 并发症发生率比较

随访周期中，观察组 2 例出现腹水，1 例出现上消化道出血，并发症发生率为 8.82%，对照组 5 例出现腹水，2 例出现上消化道出血，2 例出现肝性脑病，并发症发生率为 30%，观察组并发症发生率明显低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），显示芪术化积方联合西医常规治疗在降低患者肝硬化并发症发生率方面较对照组更有优势，可有效降低肝脏不良事件的发生，改善预后，降低死亡率。

3.3 安全性情况

两组病例在观察周期内，安全性指标均未出现异常。观察组 1 例出现轻微恶心，1 例出现轻度腹痛腹泻；对照组 2 例出现轻微腹泻，1 例出现皮肤瘙痒，做对症处理后继续给药，两组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。

4. 讨论

HCC 癌前病变发生在从慢性肝病向 HCC 的恶性转化过程中，通常由再生结节（RN）进展为异型增生灶（DF）至异型增生结节（DN），DN 根据细胞异型程度的不同，又可分为低度异型增生结节（LGDN）和高度异型增生结节（HGDN）[4]。本病病因主要包括肝硬化、感染 HBV、感染 HCV、代谢相关性脂肪性肝病，以及长期接触致癌物质等[7-8]。由于上述原因而受损的肝细胞在复原与再生过程中生物学特征逐渐改变，各种致癌因素也可引起癌基因的表达以及抑癌基因的抑制，慢性炎症及纤维化过程中活跃的血管增生为肝结节的异型增生和形成提供了条件。目前病理诊断仍是诊断肝癌癌前病变的金标准[9]。但由于肝活检患者依从性差，缺少病理标本，临床诊断仍以影像学诊断和血清学诊断为主。现代医学治疗本病仍以随访监测为主，必要时建议对 HGDN 行局部消融及手术切除[10-11]，但目前未形成统一的治疗方案，治疗效果不佳，手术时机的选择以及如何避免过度治疗等问题都有待于进行进一步的临床及实验研究。

中国作为肝癌大国，肝癌的防治受到广泛的关注，中医学凭借其“治未病”理论以及整体观念、辨证论治的灵活方法在本病防治中的优势逐渐突显，尤其体现在“未病先防”、“既病防变”方面。上文提到，本病的西医治疗主要以随访监测及手术切除为主，对本病的预防以及阻断其恶化没有确切有效的治疗方案，而中医学具有处方灵活、整体治疗等特点，可作为重要治疗手段填补西医治疗方式的空白。在本病的治疗中，中医学既可发挥主要治疗作用，也可作为西医治疗的辅助手段，发挥减轻副反应、增强疗效等作用，贯穿疾病防治的始终。所谓“未病先防”是指，在慢性肝病及肝硬化阶段运用中医药治疗手段积极干预，可对原发病起到积极的治疗作用，同时可调节人体至一个阴阳动态平衡的状态，从而有效阻止疾病的进一步发展；所谓“既病防变”是指，在癌前病变结节已经产生的情况下，中医药的积极干预可有效缓解患者临床症状，提高其生存质量，治疗中以“病”为指向，以“证”为靶点，可起到“病、证、症”同步改善的疗效。

课题组研究 HCC 癌前病变数年，临床经验丰富，芪术化积方是导师自拟方，多数患者经本方治疗后取得了满意的临床疗效。本病之病机多为正虚邪实，因为正气虚弱、脏腑功能衰退导致机体无力抵抗外邪入侵，也无力驱邪外出，故而病邪留于体内，并能够在体内积聚，最终生成瘀血痰毒等病理产物，引发为本病[12-13]。脏腑功能衰弱又以肝、脾两脏为主。肝主疏泄，条畅气机，脾主运化，为气血生化之源，在五行关系上，肝属木，脾属土，若肝主疏

泄功能正常，则脾得肝之疏泄，气机升降协调，运化功能健旺，人体正常生命活动得以维持；若外感湿热疫毒之邪导致肝脏功能受损，肝失疏泄，则气机运行不畅，肝气可横逆犯胃，进而脾胃气机失调，脾之运化功能受损，从而影响人体正常生理活动，使机体易受外邪侵害；另一方面，若肝疏泄太过，木旺克土，又可间接影响脾的正常功能，因此，扶正治疗当以疏肝、健脾为主。邪实为本病形成的直接原因，本病多继发于病毒性肝炎及肝硬化的背景之下，机体感受外界湿热寒邪等，与疫毒交织，阻滞气机，损伤肝脾，机体正气不足而邪气壅盛，病邪留着于体内，日久变生痰瘀浊毒等病理产物，若实邪不得散，正气不得扶，则结为癌块，故祛邪当以活血消积、化瘀解毒为主。本次研究对象的主要病机为“瘀”、“毒”、“虚”，治疗时应当扶正与祛邪并重，故用芪术化积方疏肝健脾、化瘀解毒，可取得满意的治疗效果。

导师根据多年临床经验认为，本病病位在肝，所谓“见肝之病，知肝传脾，当先实脾”，脾气健旺可保证肝之疏泄功能正常，亦可滋养肝体，故不能离开健脾来论治肝病；另一方面本病多以慢性肝病为背景，久病及肾，肝肾不足是本病客观存在的内因，故我们认为 HCC 癌前病变应从肝脾肾三脏进行辨证论治。导师认为本病的治疗在扶正祛邪，攻补兼施的同时，应注意顾护脾胃，治疗中重点运用疏肝健脾、活血化瘀法，用药强调益脾养肝、行气活血、解毒散结三点。在以上治则治法的基础上，临证治疗时注重结合现代药理研究的成果，处方中常配合使用白花蛇舌草、重楼、半枝莲等具有抗癌功效的中药[14]。

芪术化积方的具体组成如下：黄芪 60g　白术 20g　茯苓 20g　炒山药 30g　炒薏苡仁 30g　香附 15g　郁金 15g　浙贝 9g　牡蛎 20g　马鞭草 20g　鳖甲 20g　鸡内金 20g　当归 12g　莪术 12g　全蝎 9g　蜈蚣 3 条　重楼 9g　白花蛇舌草 30g　炙甘草 6g。本方重用黄芪健脾益气以治正虚，《医学衷中参西录》载：黄芪性温而升，性同于肝木，补肝效佳；香附疏肝理气以条畅气机，黄宫绣谓之“入肝胆二经，开郁散结，每于解忧则妙”，二者共为君药。白术补脾益气，茯苓、薏苡仁健脾化湿，山药健脾养阴；郁金行气解郁，以上可助二味君药共奏疏肝健脾益气之功，故共用为臣药。鳖甲软坚散结，养肝肾之阴，与黄芪配伍，补气而不燥，利水不伤阴；鸡内金消积化滞，伍鳖甲化瘀消癥，张锡纯赞之：“无论脏腑何处有积，鸡内金皆可消之”；浙贝、牡蛎也可软坚散结,以消癥积；当归活血兼能养血，黄元御认为当归能“养血滋肝，润木清风，起经脉之细微”，伍黄芪可益气生血；莪术、全蝎、蜈蚣皆可活血祛瘀、行气通络；白花蛇舌草、重楼、马鞭草共用可清热解毒、利湿消肿；以上同为佐药。同时山药与鸡内金配伍，健脾消食化滞的同时还可顾护胃气，以免解毒散结类药物伤胃。炙甘草不仅可补脾益气、缓急止痛，还可用以调和诸药药性，作使药之用。全方共奏健脾疏肝、化瘀消积之效，兼有化湿解毒之功。

本研究的结果显示，芪术化积方联合西医常规治疗，可以有效改善 HCC 癌前病变患者的临床证候及肝功能情况，且可降低肝癌发生率及并发症的发生率。研究结果证实，肝郁脾虚、痰瘀互结为肝癌癌前病变的关键病机，疏肝健脾、化瘀解毒法是治疗本病的有效方法，值得临床推广。但由于研究周期及经费的限制，本研究存在样本量小、随访时间较短等问题，可能会导致部分研究结果的偏倚。希望将来随着研究课题的延续，开展多中心、大样本量的前瞻性及回顾性研究，延长随访时间，获得更准确客观的临床研究数据。现有的研究表明，中医药对本病的预后有正向影响，但缺乏系统自洽的理论解释和标准化的治疗方案，中医药是否能抑制肝异型增生结节的产生还不明确，如何选择治疗介入时机也尚未有公认的标准，这

对中医药在临床上的推广带来困难，所以需要我们更深层、更严谨的研究，提供更系统、更科学的理论解释，构建中医诊疗规范及疗效标准，才能更好地指导和推广中医药学的发展。

参考文献

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.原发性肝癌诊疗指南（2022 年版）.肿瘤防治研究，2022；49（3）：251-276.

[2] 芮冉，董夏，孟博博，等.中药活性成分干预肝癌前病变发生发展相关信号通路研究进展.辽宁中医杂志，2019；46(05)：1114-1116.

[3] RENZULLI M,BISELLI M,BROCCHI S,et al.New hallmark of hepatocellular carcinoma,early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on Gd-EOB-DTPA MRI in patients with cirrhosis:A new diagnostic algorithm.Gut，2018；67(9)：1674-1682.

[4] 《中华肝脏病杂志》编辑委员会，等.肝细胞癌癌前病变的诊断和治疗多学科专家共识（2020 版）.临床肝胆病杂志，2020；36(3)：516-517.

[5] Lencioni R,Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma.Semin Liver Dis，2010；30(1)：52-60.

[6] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会.原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020 版).临床肝胆病杂志，2021；37(2)：286-295.

[7] 葛均波，徐永健，王辰.内科学，北京：人民卫生出版社，2018，9：415-418.

[8] 周恺乾，周成，王征.肝异型增生结节的研究进展.外科理论与实践，2018；23(03)：286-288.

[9] SCIARRA A，di TOMMASOL，NAKANO M，et al.Morphopheno typic changes in human multistep hepatocarcinogenesis with translational implications.J Hepatol，2016；64(1)：87-93.

[10] RENZULLI M,BISELLI M,BROCCHI S,et al.New hallmark of hepatocellular carcinoma,early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on Gd-EOB-DTPA MRI in patients with cirrhosis:A new diagnostic algorithm.Gut，2018；67(9)：1674-1682.

[11] KUDO M,MATSUI O,IZUMI N,et al.JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma:2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan.Liver Cancer，2014；3(3-4)：458-568.

[12] 黄晶晶，潘哲，黄鸿娜，等.中医药对肝癌癌前病变的研究进展.中医药导报，2014；20(3)：136-137.

[13] 张小翠，魏海梁，李京涛，等.中药外敷灌肠护理措施结合益脾养肝方对肝癌癌前病变患者影响分析.四川中医，2017；35(7)：212-215.

[14] 陈晓婷，何超，李京涛，等.中医药防治肝癌癌前病变的研究现状.中西医结合肝病杂志，2016；26(5)：314-316.